

Sulfadiazina de prata versus medicamentos fitoterápicos: estudo comparativo dos efeitos no tratamento de queimaduras

Silver sulfadiazine versus herbal medicines: a comparative study of the effects in the treatment of burn injuries

Francis Villegas Ferreira¹, Larissa Barbosa de Paula²

RESUMO

Introdução: Todos os anos, em média, 1,5 milhão de pessoas são vítimas de queimaduras no Brasil. O tratamento das lesões é complexo e exige a participação de uma equipe multidisciplinar, a fim de se evitar infecções locais e generalizadas, cicatrizes hipertroóficas, desconforto e traumas psicológicos ao paciente. O primeiro agente de escolha das instituições de saúde para o tratamento de queimaduras é a sulfadiazina de prata, um eficiente antimicrobiano disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Em 2012, o SUS incluiu, em sua relação de medicamentos essenciais à população (RENAME), o fornecimento de dois medicamentos fitoterápicos à base de babosa (*Aloe vera*) e aroeira (*Schinus terebinthifolius Raddi*), os quais possuem ação cicatrizante muito conhecida na medicina popular. **Objetivo:** Comparar o efeito terapêutico da sulfadiazina de prata em relação aos medicamentos fitoterápicos à base de babosa e aroeira. Concluiu-se que a sulfadiazina de prata tem ação antimicrobiana, mas não favorece o tempo de cicatrização; enquanto a *Aloe vera* possui efeitos positivos na cicatrização de feridas de segunda intenção, reduzindo seu tempo final e, portanto, sendo recomendada para o tratamento de queimaduras. A indicação da aroeira no tratamento de queimaduras precisa ser aprofundada por novos estudos.

DESCRITORES: Queimaduras. *Aloe vera*. Sulfadiazina de prata. Cicatrização. Aroeira. Prevenção Primária. Educação em saúde.

ABSTRACT

Introduction: Every year, on average, 1.5 million people are victims of burns in Brazil. The treatment of burn injuries is complex and requires the participation of a multidisciplinary team to avoid local and generalized infections, hypertrophic scars, discomfort and psychological trauma to the patient. The first choice of the health institutions for the treatment of burn injuries is silver sulfadiazine, an effective antimicrobial available by the Unified Health System (SUS). In 2012, the SUS has included in its list of essential medicines to the population (RENAME) the supply of two herbal medicines, based on aloe (*Aloe vera*) and aroeira plant (*Schinus terebinthifolius Raddi*), which have well-known healing activity in folk medicine. **Objective:** To compare the therapeutic effects of silver sulfadiazine in relation to herbal medicines based on aloe and aroeira plant. We concluded that silver sulfadiazine has antimicrobial activity, but do not favor the healing time; while *Aloe vera* has positive effects on wound healing of second intention, reducing its time and, thus, is recommended for the treatment of burn injuries. The indication of aroeira plant for the treatment of burn injuries needs to be deepened by further studies.

KEYWORDS: Burns. Aloe. Silver Sulfadiazine. Wound Healing. Anacardiaceae

1. Aluna do curso de graduação em Ciências Biomédicas da Faculdade Integrada Metropolitana de Campinas (METROCAMP), Campinas, SP, Brasil.

2. Biomédica. Mestra em Biologia Funcional e Molecular pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Professora do curso de graduação em Ciências Biomédicas da Faculdade Integrada Metropolitana de Campinas (METROCAMP), Campinas, SP, Brasil.

Correspondência: Francis Villegas Ferreira
Rua Mogi Mirim, 728 Fd – Jardim Novo Campos Elfseos
Campinas, SP – CEP 13050-543
E-mail: villegas_francis@hotmail.com

Artigo recebido: 23/5/2013 • Artigo aceito: 21/7/2013

INTRODUÇÃO

Queimaduras são lesões cutâneas causadas pela ação de agentes físicos e químicos que, independentemente de sua extensão, podem causar danos físicos, funcionais e psicossociais à vítima, a qual pode ir a óbito; além do estresse provocado aos profissionais da saúde em virtude da complexidade do tratamento e do trauma ao paciente¹⁻⁵. As queimaduras são classificadas de acordo com sua profundidade e área da superfície corporal queimada (SCQ), que determina a sua extensão. Estas características auxiliam na avaliação da gravidade do caso e na escolha do melhor tratamento⁶.

Nos Estados Unidos, o índice de queimaduras, no período de 2001 a 2010, alcançou a média de 0,005% (16,4 mil casos/ano)⁷; enquanto em países em desenvolvimento, como o Brasil, o índice aproximado é de 0,504% (1 milhão casos/ano), segundo a Sociedade Brasileira de Queimaduras, sem estipular um período de análise⁸. Segundo Gawryszewski et al.⁹, os acidentes resultantes em queimaduras acometem principalmente homens na faixa etária dos 30 aos 49 anos (29% dos casos), seguido da faixa dos 20 aos 29 anos (23,8% dos casos). Há também alta incidência nos acidentes domésticos com crianças até 12 anos de idade, os quais representam 32,7% dos casos¹⁰. A Tabela 1 mostra as principais incidências da epidemiologia dos acidentes resultantes em queimaduras.

Dentre os gastos do Sistema Único de Saúde (SUS) com internações por causas externas, o atendimento e o tratamento de queimaduras representam o maior valor – o custo diário é de R\$ 130,18 para um tempo médio de permanência de 3,8 dias; resultando em um custo médio total de R\$ 497,06 por internação¹¹, sendo o custo anual superior a R\$ 39 milhões em 2008⁸. O atendimento destes pacientes exige que a equipe seja multidisciplinar e especializada, e que possua acesso a equipamentos e materiais adequados¹². A melhor escolha para o tratamento de queimaduras deve considerar fatores como dor provocada no paciente, formação de cicatriz hipocrômica, hipertrófica e/ou queloidiana, retração cicatricial, redução dos índices de infecções locais e/ou sistêmicas e técnicas / medicamentos disponíveis pelo SUS, restaurando funções e prevenindo sequelas^{6,13-15}; uma vez que as principais lembranças de pacientes em fase de tratamento são dor e sofrimento durante a realização dos procedimentos de limpeza e troca de curativos⁴.

O primeiro agente de escolha das instituições de saúde para o tratamento de queimaduras a partir de segundo grau é a sulfadiazina de prata, um eficiente antimicrobiano.

Nos casos em que a SCQ é extensa, devido à maior complexidade do tratamento, é necessária a adoção de outras substâncias e/ou técnicas que estimulem e favoreça a cicatrização, como heparina, papaína, lidocaína, tratamento cirúrgico de enxertia autóloga de pele e/ou desbridamento, dentre outros¹⁶⁻¹⁸. Devido à escassez de áreas doadoras para grandes queimados e ao desenvolvimento de cicatrizes inestéticas, as pesquisas têm se voltado para o desenvolvimento de substitutos de pele (temporários ou permanentes) por meio de cultura *in vitro* de melanócitos, fibroblastos e queratinócitos, terapia gênica compreendendo fatores de crescimento e reconstrução *in vitro* de pele humana^{14,19}.

Na medicina popular, são citadas frequentemente duas plantas para o tratamento de queimaduras: babosa (*Aloe vera*) e aroeira (*Schinus terebinthifolius Raddi*), as quais possuem ação cicatrizante e são utilizadas geralmente na forma *in natura*, cataplasma ou decocção²⁰. Atualmente, estas substâncias compõem os medicamentos fitoterápicos disponíveis na rede farmacêutica e nas instituições de saúde^{21,22}. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi comparar o efeito terapêutico da sulfadiazina de prata em relação aos medicamentos fitoterápicos à base de babosa e aroeira.

TRATAMENTO DE FERIDAS

A pele é o maior órgão do corpo humano e tem como função promover barreira física, regulação térmica, produção de hormônios, percepção sensorial e imunocompetência²³. Quando ocorre a descontinuidade do tecido epitelial, este desencadeia um processo complexo de cicatrização, mantendo a homeostasia do paciente e buscando restaurar cada estrutura celular dos tecidos (cutâneo, muscular, entre outros) para que suas funções sejam minimamente comprometidas e seja evitada a presença de micro-organismos que podem atingir a corrente sanguínea resultando em infecção generalizada – sepsis⁵.

O processo de cicatrização em queimaduras profundas classifica-se como de segunda intenção; no entanto, uma cicatrização pode ser caracterizada em primeira, segunda ou terceira, sendo: primeira intenção – resultante de feridas fechadas cirurgicamente, sem

TABELA 1
Principais incidências da epidemiologia dos acidentes resultantes em queimaduras

DISTRIBUIÇÃO	SEXO		LOCAL		NATUREZA		CAUSA			MORTALIDADE
	M	F	C	T	A	TS	CA	E	AA	
AUTORES	M	F	C	T	A	TS	CA	E	AA	
Lacerda et al. ¹	69,3	30,7	51,5	12,9	*	4,9	40,6	25,7	2,9	5,9
Montes et al. ⁵	71	29	45,7	9,4	67,4	4,4	49,3	29,7	5,1	2,9
Carlucci et al. ⁴	63,3	36,7	36,6	33,3	*	16,6	*	*	*	*
Gawryszewski et al. ⁹	58,6	41,4	62,1	19,1	*	*	24,2	43,6	9,7	0,0

*Dados não apresentados no estudo. Legenda: M = Masculino; F = Feminino; C = Casa; T = Trabalho; A = Acidental; TS = Tentativa de Suicídio; CA = Chama Aberta; E = Escaldamento; AA = Álcalis/Ácido

perda tecidual e suas bordas ficam justapostas; segunda intenção – apresenta perda de tecidos e suas bordas ficam distantes, retardando o tempo de cicatrização, se comparado ao de primeira intenção; e o último tipo de cicatrização é resultante de um processo cirúrgico corretivo, seja para controle de infecção ou para melhor resultado estético e/ou funcional²⁴.

Didaticamente, o processo de cicatrização pode ser dividido em três fases: inflamatória, proliferativa e de maturação ou remodelamento. A inflamatória inicia-se imediatamente após a lesão, caracterizada pela coagulação que oferece uma matriz provisória e recruta neutrófilos, atuantes na destruição bacteriana, e por macrófagos que secretam citocinas, fatores de crescimento (IL-1 e TNF- α), entre outros, e contribuem para a angiogênese, fibroplasia e síntese de matriz extracelular.

Concomitantemente, inicia-se a fase proliferativa, que é subdividida em epitelização, angiogênese e formação de tecido de granulação. Nesta fase, ocorre a proliferação de células epiteliais para proteção da ferida, formação de capilares para nutrição e do tecido de granulação pela atuação de fibroblastos que ativados por TGF- β produzem colágeno, regulados por metaloproteinasas de matriz (MMP) e Inibidores de metaloproteinase tecidual (TIMP), e transformam-se em miofibroblastos que promovem a contração da ferida, reduzindo em até 62% a área de superfície do defeito cutâneo em cicatrizes por segunda intenção.

Na fase de maturação ou remodelamento, o colágeno tipo III, inicialmente sintetizado, é degradado e substituído pelo tipo I, mais organizado, regulado pelas collagenases sintetizadas por fibroblastos e leucócitos, caracterizando-a como a mais importante, pois nesta se estabelecerá o tipo de cicatriz, podendo ser normal, hipertrófica ou queiloideana devido à predisposição genética, deficiência de vitaminas, infecção local, desequilíbrio fisiológico, diabetes melito, alterações da coagulação e outros interferentes^{25,26}.

Desde a antiguidade, as civilizações buscam meios de tratar as feridas com o intuito de preservar a saúde e a vida do paciente. Os registros mais antigos são dos manuscritos egípcios (3000 – 2500 a.C.) evidenciando o uso de mel, graxa, fios de linho e excrementos no tratamento de lesões epiteliais. Hipócrates, conhecido como o pai da Medicina, contribuiu com o princípio da antisepsia e recomendava que as feridas fossem mantidas limpas com o uso de vinho, vinagre e água morna²⁵. A evolução da indústria farmacêutica vem acontecendo desde as últimas décadas do século XIX, em que o processo de descoberta de medicamentos era realizado por farmacêuticos e suas famílias.

A utilização da química analítica permitiu o isolamento de substâncias e serviu como ferramenta para identificar quais substâncias caracterizariam princípios ativos em medicamentos, tendo como diretriz a medicina popular. Pode-se considerar que os avanços na descoberta e na produção de medicamentos foram marcados pela Segunda Guerra Mundial e continua em constante evolução, conforme mostrado resumidamente na Figura 1²⁷.

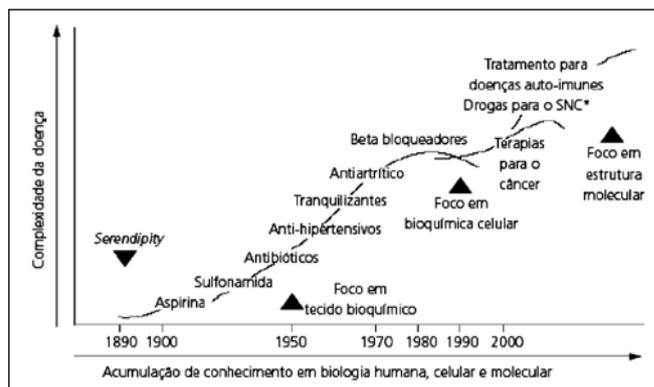


Figura 1 – Cronologia inovativa da indústria farmacêutica²⁷.

Devido ao alto custo dos medicamentos no início de seu fornecimento, principalmente pela necessidade de importação, o Brasil, antecipadamente, desenvolveu o projeto de assistência à saúde da população carente, garantindo a disponibilização de medicamentos essenciais por meio do Decreto nº 53.612, de 26/02/1964; o qual instituiu a primeira “Relação Básica e Prioritária de Produtos Biológicos e Materiais para uso Farmacêutico Humano e Veterinário”.

Antes de tornar-se obrigatório, o desenvolvimento da relação de medicamentos essenciais pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1977, o Brasil já havia publicado duas revisões, em 1972 e 1975, quando foi denominado Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). As revisões seguintes ocorreram em 1989, 1993 (sem publicação), 2000, 2002, 2006, 2008, 2010 e 2012. A RENAME é consequência da Política Nacional de Medicamentos e serve como instrumento para os estados e municípios desenvolverem suas estratégias terapêuticas e econômicas^{22,28}. Para o tratamento de queimaduras, o primeiro medicamento incluso na RENAME foi a pomada à base de sulfadiazina de prata 1%, a qual ainda é utilizada como principal terapêutica nos estabelecimentos de saúde.

SULFADIAZINA DE PRATA

Sulfonamidas são substâncias derivadas de um corante vermelho-alaranjado utilizado na indústria têxtil no início do século XX. Seu poder antimicrobiano foi oficialmente descrito em 1935 pelo patologista e bacteriologista alemão Domagk, pesquisador da empresa Bayer®, dando origem ao medicamento denominado Prontosil Rubrum²⁹. Os principais derivados do grupo químico sulfonamidas são sulfanilamida, sulfametoxazol, trimetoprima, pirimetamina, sulfisoxazol, sulfacetamida e sulfadiazina. Estas substâncias podem ser administradas por via oral, parenteral, retal ou tópica, e são comumente utilizadas para tratamento de infecções urinárias, intestinais e cutâneas, além de tratamento da malária³⁰.

As sulfonamidas são análogos estruturais e antagonistas competitivos do ácido para-aminobenzóico (PABA), impedindo que o mesmo seja utilizado para síntese de ácido fólico – resultando

na inibição do crescimento bacteriano. O ácido fólico, também conhecido por folato, é uma vitamina importante para a síntese de precursores de DNA e RNA em bactérias e mamíferos. No entanto, as bactérias precisam sintetizá-lo por não conseguirem absorver o composto pré-formado, diferentemente dos mamíferos³⁰.

A sulfadiazina de prata, desde a sua descoberta, em 1968, tem grande importância no tratamento de queimaduras superficiais e profundas, atuando na prevenção e no controle do crescimento microbiano de bactérias gram-positivas (*Staphylococcus aureus*) e gram-negativas (*Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella sp* e *Pseudomonas aeruginosa*) e fungos (*Candida albicans*), apresentando bons resultados na prevenção da sepse^{1,6,16,17,25}. Conforme publicação da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE)³¹, a sulfadiazina de prata 1% é um creme indicado para profilaxia e tratamento de infecções em queimaduras e áreas de abração em enxerto de pele, além de adjuvante de curto prazo na infecção de úlcera de perna e de decúbito. Sua utilização pode acarretar em leucopenia e, raramente, em reações alérgicas, devido à absorção da sulfadiazina – ao contrário da absorção do nitrato de prata, por exemplo, a qual é baixa e apresenta toxicidade seletiva aos microrganismos³⁰. Estima-se que o creme de sulfadiazina de prata 1% tenha sido incluído na RENAME antes de 1993 e que, até 2011, tenha sido a única referência dentre os medicamentos de uso tópico, disponíveis pelo SUS, para tratamento de queimaduras – sendo classificado como anti-infectante e não cicatrizante^{21,28}.

MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA):

Fitoterápicos são medicamentos obtidos a partir de plantas medicinais. Eles são obtidos empregando-se exclusivamente derivados de droga vegetal (extrato, tintura, óleo, cera, exsudato, suco, e outros). Não é objeto de registro como medicamento fitoterápico, planta medicinal ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada. Os fitoterápicos, assim como todos os medicamentos, devem oferecer garantia de qualidade, ter efeitos terapêuticos comprovados, composição padronizada e segurança de uso para a população. A eficácia e a segurança devem ser validadas através de levantamentos etnofarmacológicos, documentações tecnocientíficas em bibliografia e/ou publicações indexadas e/ou estudos farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos e clínicos³².

Em abril de 2012, oito medicamentos fitoterápicos foram inseridos na RENAME para disponibilização à população. Dentre estes, estão os cremes à base de babosa e aroeira, conhecidos por sua ação cicatrizante – constituindo alternativas economicamente mais viáveis para o tratamento de feridas e queimaduras^{20,22,33}.

Aloe vera (babosa)

A *Aloe vera* ou *Aloe Barbadosensis Mill* é uma planta pertencente à família Asphodelaceae (Liliaceae), arbustiva em cor verde-ervilha,

com folhas carnudas triangulares de bordas serrilhadas, com flores amarelas e frutos ricos em sementes³⁴. Conhecida popularmente por babosa, suas propriedades medicinais são conhecidas desde 1.500 a.C., sobretudo no Egito antigo – conforme citações no Papiro de Ebers. Por se tratar de uma planta característica da península arábica (norte da África e Ásia ocidental), apresenta bom desenvolvimento em ambientes semiáridos. Foi trazida para as Américas nos séculos XV e XVI por Cristóvão Colombo, em um período caracterizado como Era das Grandes Navegações³⁵. Dentre as diversas propriedades medicinais da babosa, destaca-se seu potencial cicatrizante, por meio do uso do gel incolor presente no interior de suas folhas. Cada folha possui 99% de água e 1% de compostos diversos, como glucomanos, aminoácidos, lipídios, esteróis e vitaminas³⁴. Estes compostos podem apresentar variações decorrentes do local e da forma de plantio, cultivo, colheita e extração, podendo variar de 75 a aproximadamente 200 moléculas, as quais atuam em sinergia no organismo, promovendo a proliferação de fibroblastos e, conseqüentemente, a formação de um novo epitélio^{36,37}. O bom desempenho cicatrizante ocorre devido à ação ou interação destas moléculas, que atuam como anti-inflamatórias, imunomoduladoras e proliferativas³⁵.

Ação anti-inflamatória

A *Aloe vera* é classificada como um anti-inflamatório não esteroide (AINE), que inibe a via da enzima ciclooxigenase, reduzindo a produção de prostaglandinas (PE2), por meio do ácido araquidônico, as quais provavelmente estão envolvidas no processo de vasodilatação, edema e dor³⁴. Dentre as substâncias presentes na *Aloe vera*, várias são responsáveis pelos efeitos anti-inflamatórios – tais substâncias estão apresentadas na Tabela 2.

A inflamação é a resposta fisiológica mais precoce diante de lesões tissulares e infecções, sendo também a primeira fase do processo de cicatrização e regeneração tecidual (caracterizado por atividade plaquetária e cascata de coagulação, que resulta na formação de uma matriz provisória para que fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos possam migrar para a área lesionada e auxiliar no processo de regeneração) – por esta razão, a inflamação é considerada fundamental. No entanto, um desequilíbrio na produção de quimiocinas (principalmente TGF- β ; IL-1 e TNF- α) pode desencadear a formação de uma cicatriz inestética^{25,38}.

TABELA 2
Componentes ativos da *Aloe vera* que possuem efeito anti-inflamatório³⁴

CLASSIFICAÇÃO	COMPONENTES ATIVOS
Enzimas	Bradiquinase
Açúcares	C-glucosil cromona
Ácidos graxos	Colesterol, campesterol, β -sisosterol e lupeol
Hormônios	Auxinas* e giberelinas*
Aminoácido essencial	Ácido salicílico

* Também auxiliam na cicatrização

A ciclooxigenase possui duas isoformas: COX-1 e COX-2 – as quais possuem funções diferentes. A COX-1, construtiva, possui ação citoprotetora gástrica e mantenedora da homeostase renal e plaquetária; enquanto a COX-2, indutiva, surge principalmente em situações de trauma tissular e inflamação. Vários mecanismos regulatórios e diversos receptores específicos para prostaglandinas (produtos da ciclooxigenase) estão diretamente envolvidos nos processos de inflamação, coagulação sanguínea, cicatrização de feridas, dentre outros. No entanto, não foram localizados na literatura estudos que apresentassem a especificidade da *Aloe vera* na inibição da COX-2, podendo haver interferência em outros ciclos homeostáticos, principalmente na função renal³⁸.

Ação proliferativa e contratora de feridas

A capacidade de cicatrização da *Aloe vera* tem sido bastante descrita na literatura. No entanto, poucos trabalhos têm especificado quais são as moléculas envolvidas. Uma glicoproteína, de nome desconhecido e peso molecular de 5,5 kDa, parece ser a molécula responsável pelo aumento da migração celular e pela aceleração do processo de cicatrização em monocamada de queratinócitos humanos; além do glucomanano, um hormônio de crescimento vegetal que interage com receptores de fator de crescimento em fibroblastos, resultando na proliferação destas células e no aumento da síntese de colágeno, com aumento da resistência à ruptura – favorecendo, assim, a contração da ferida e aumentando os níveis de ácido hialurônico^{34,39}.

O favorecimento do aumento da resistência à ruptura é um importante alvo de estudos, uma vez que, após o processo completo de cicatrização, a pele lesionada apresenta um comprometimento de até 30% de sua resistência quando comparado à pele normal, não lesionada⁴⁰. O ácido hialurônico, por sua vez, é uma substância cujos níveis permanecem aumentados durante o processo de cicatrização em fetos, quando comparado aos níveis durante o processo em adultos acelerando o processo de cicatrização sem contração das bordas, com colágeno melhor organizado, sem deixar marcas – constituindo um forte indício de que este agente contribui para a melhora da evolução histológica, resultando em melhor estética da cicatriz⁴¹.

Ação analgésica

Dentre as diversas substâncias presentes na *Aloe vera*, destaca-se o lupeol, um esteroide vegetal com ação anti-inflamatória e analgésica, e os íons de magnésio, os quais possuem ação analgésica e constituem alvo de estudos como base promissora de medicamentos para tratamento da dor^{34,36,42} – podendo este medicamento fitoterápico se tornar uma referência importante no tratamento de queimaduras, minimizando o trauma e a dor dos pacientes⁴.

Ação inibidora de MMP

A *Aloe vera*, dentre outras plantas, é conhecida na literatura por seu efeito inibidor de metaloproteinasas de matriz (MMPs)

- enzimas hábeis em degradar a matriz extracelular (MEC) para sua remodelação -, em favorecer a angiogênese e a liberação de fatores de crescimento (IL-1 e TNF- α). As MMPs são reguladas pelos inibidores de metaloproteinasas tecidual (TIMPs), os quais inibem suas funções, e sintetizadas e excretadas por diversas células, como queratinócitos, macrófagos, fibroblastos, monócitos e células neoplásicas – exercendo funções em processos patológicos e fisiológicos, como a regeneração tecidual⁴³.

A regeneração do tecido cutâneo é promovida por meio do processo de cicatrização, um fenômeno altamente orquestrado por uma sequência de eventos dinâmicos e interativos entre células sanguíneas, matriz extracelular, células do parênquima e mediadores químicos, sendo os fatores de coagulação: moléculas do sistema fibrinolítico, hormônios esteroidais e tireoidianos, insulina, serotonina, fator de crescimento epidérmico (EGF) e fator de crescimento tumoral (TGF), dentre outros⁴⁰.

No processo de cicatrização, a ação dos fibroblastos e dos queratinócitos é essencial; sendo os fibroblastos, predominantemente, os responsáveis pela síntese de colágeno, MMP-2 e MMP-3, TIMP-1 e TIMP-2, e pela regeneração da matriz extracelular; enquanto os queratinócitos são responsáveis pela síntese de MMP-1, MMP-9 e MMP-10, e pela regeneração celular. Em conjunto, fibroblastos e queratinócitos promovem o equilíbrio do processo de regeneração tecidual por meio da interação das MMP-1, MMP-9, MMP-13, TIMP-1 e TIMP-2, sendo que, em casos de desequilíbrio na atividade das MMP e de seus inibidores teciduais (TIMP), poderá ocorrer a formação de cicatrizes hipertróficas ou atraso no tempo de cicatrização^{25,44}.

Segundo o estudo de Ribeiro et al.⁴³, o extrato de *Aloe vera* apresenta melhor efeito inibidor de metaloproteinasas *in vitro* do tipo MMP-2 e MMP-9, secretados por células tumorais, quando comparado ao efeito das plantas *Annona muricata* (graviola) e *Camellia sinensis* (base para o chá preto) – sugerindo que o fitoterápico à base de *Aloe vera* pode auxiliar no controle da regeneração celular, minimizando a formação de cicatrizes inestéticas e/ou incapacitantes, caso seja possível determinar o ponto de equilíbrio entre as duas substâncias.

Ao longo de muitos anos, diversos pesquisadores têm investigado os efeitos terapêuticos da *Aloe vera* no processo de cicatrização de feridas e queimaduras para comprovar ou desmistificar os antigos relatos conhecidos das inúmeras propriedades desta planta. Alguns dos resultados encontrados estão consolidados na Tabela 3, evidenciando, em sua maioria, a efetividade da ação cicatrizante da *Aloe vera* em feridas de cicatrização por segunda intenção.

Por fim, o medicamento fitoterápico à base de *Aloe vera* disponibilizado pelo SUS à população, em 2012, é na forma farmacêutica de creme, sendo indicado para o tratamento tópico de queimaduras de 1º e 2º graus e como coadjuvante nos casos de psoríase vulgar²².

TABELA 3
Componentes ativos da *Aloe vera* que possuem efeito anti-inflamatório³⁴

ARTIGOS ALOE VERA	RESULTADOS
Khorasani et al. ⁴⁵	As taxas de reepitelização e cicatrização foram significativamente mais rápidas no tratamento por gel de <i>Aloe vera</i> quando comparado à pomada de sulfadiazina de prata 1%. Em 83% dos pacientes tratados com <i>Aloe vera</i> , o tempo de cura foi de 16 dias <i>versus</i> 19 dias com tratamento com sulfadiazina de prata 1%.
Alves et al. ⁴⁶	O grupo tratado com babosa apresentou tecido de granulação em 70% dos ratos no 3º dia e 40% no 7º dia. No 9º dia, último dia de tratamento, 60% dos ratos apresentaram cicatrização parcial e 10%, cicatrização total. O grupo controle, não tratado, apresentou tecido de granulação somente a partir do 5º dia e em apenas 20%. No 9º dia, somente 50% dos ratos apresentaram cicatrização parcial, não havendo nenhum caso de cicatrização total.
Tarameshloo et al. ⁴⁷	Neste estudo, foram apresentadas a maior tensão de tração no novo tecido e aceleração na cicatrização após tratamento com <i>Aloe vera</i> , em comparação às demais substâncias utilizadas (sulfadiazina de prata e hormônio tireoideo).

Aroeira

Dentre as plantas de grande uso popular, aplicada principalmente como anti-inflamatório e cicatrizante, destaca-se também a aroeira, cujo nome científico é *Schinus terebinthifolius Raddi* – sendo também conhecida por corneíba, fruto de sabiá e cambuí. Sua origem não é bem esclarecida, havendo citações de ser originária do Peru ou Brasil. No entanto, é encontrada também na Ásia, Europa e outras regiões da América. No Brasil, são catalogadas oito espécies diferentes, distribuídas em todo território⁴⁸⁻⁵⁰. São apresentados efeitos antimicrobianos *in vitro* da aroeira contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e contra fungos (Cândida), podendo ser uma alternativa para prevenção e controle da sepse – entretanto, são necessários estudos evidenciando esta possibilidade⁵¹.

A principal forma de uso da aroeira, como cicatrizante, é por meio do extrato hidroalcoólico da entrecasca seca do tronco da árvore adulta. No entanto, Jorge & Markmann⁵² demonstraram que tanto as cascas como as folhas são igualmente ricas em taninos e óleo essencial – sendo os taninos os responsáveis pela ação cicatrizante. Este estudo ainda relatou que a presença de flavonoides na casca indica a potencialização deste efeito, devido à sua ação anti-inflamatória – o que contradiz o apresentado por Filbin⁵³, o qual comprovou os benefícios do processo inflamatório na regeneração de tecidos^{52,53}.

A aroeira possui ação anti-inflamatória não esteroide, com atividade inibitória da Fosfatase A_2 , responsável pela liberação de ácido aracdônico para a ciclooxigenase e pela síntese de prostaglandinas, pelos compostos schinol e ácido masticadienoico^{38,54}. Lucena et al.⁵⁵ e Coutinho et al.⁴⁸ avaliaram o efeito cicatrizante da aroeira em feridas de primeira intenção e concluíram que o extrato da planta possui efeito favorável ao processo de cicatrização. Resultados semelhantes foram obtidos por Nunes et al.⁵⁶, os quais observaram, no terceiro dia de tratamento, o favorecimento da aroeira ao aumento da carga máxima de ruptura da pele (por meio de análise tensiométrica) e de fibroblastos (por meio de análise histológica), promovendo melhora na cicatrização. Entretanto, Santos et al.⁵⁷ obtiveram resultados contrários – os autores observaram que a aroeira não favoreceu o processo de cicatrização em relação a avaliações macroscópica, tensiométrica e histológica.

Em feridas de cicatrização por segunda intenção, foi avaliada a ação do extrato da folha de aroeira e da entrecasca do tronco da árvore, resultando em conclusões diferentes. Na aplicação do extrato da folha, houve aceleração do processo de reparo do tecido epitelial, estimulando os queratinócitos, e reparo do tecido conjuntivo, diminuindo a intensidade do processo inflamatório crônico e da angiogênese e acelerando a maturação do colágeno⁵⁰. Na aplicação do extrato de entrecasca, Branco et al.⁴⁹ apresentaram resultados totalmente desfavoráveis, com retardo na reepitelização das feridas de pele dos ratos quando comparado ao grupo controle.

Resultados equivalentes aos de Ribas et al.⁵⁰ foram encontrados por Martorelli et al.⁵⁴. No entanto, não foi apresentada a origem do extrato hidroalcoólico de aroeira, se da entrecasca ou das folhas. Os estudos desenvolvidos até o momento avaliaram, em sua maioria, a ação cicatrizante da aroeira em feridas de cicatrização de primeira intenção – sendo apresentada, em dois estudos, a relação em casos de segunda intenção, que podem ocorrer em úlceras e queimaduras.

O fitoterápico à base de extrato de aroeira é disponibilizado na forma de gel e óvulo, sendo indicado, devido à sua ação cicatrizante, anti-inflamatória e antisséptica tópica, para uso ginecológico – não sendo indicado, portanto, para tratamento de queimaduras²¹. Ainda assim, pouco se conhece sobre os princípios ativos da aroeira, seus mecanismos de ação e seu efeito cicatrizante, havendo a necessidade de novos estudos químico-estruturais e farmacológicos antes de sua indicação como terapêutica opcional para o tratamento de queimaduras⁵⁰.

Quanto à toxicidade da aroeira, baseado em estudos que apresentaram baixa ou nenhuma toxicidade, o Ministério da Saúde brasileiro dispensou o fitoterápico Kronel® dos testes de toxicidade para sua comercialização para tratamento de vaginose bacteriana⁵⁴.

DISCUSSÃO

Por muitas décadas, o tratamento de queimaduras teve como referência o uso de sulfadiazina de prata para prevenção e

controle de infecções, sem que fossem aplicados medicamentos que pudessem acelerar o processo de cicatrização (promovendo bem-estar ao paciente e reduzindo os custos do governo com o tratamento, que dura em média 3,8 dias). O custo diário de cada internação é de R\$ 130,18 e mais de 15% deste valor representa gastos com medicação, uma vez que o creme à base de sulfadiazina de prata, em embalagem contendo 30 g, é comercializado, em média, a R\$ 20,00. Nos casos de queimaduras de grande extensão, este percentual pode ser ainda maior.

Com o fornecimento do fitoterápico à base de *Aloe vera*, o custo total com o tratamento de queimaduras poderá ser reduzido, uma vez que este composto diminui o tempo de cicatrização em até três dias, quando comparado à sulfadiazina de prata, e seu custo é R\$ 1,74 mais barato – podendo representar, em um ano, uma redução de R\$ 3,4 milhões na compra de medicamentos, considerando-se que o índice de queimados varia de 1 a 2 milhões casos/ano^{11,47}.

Entretanto, não foram encontrados estudos que apresentassem a especificidade da ação anti-inflamatória da *Aloe vera* para a via de COX-2, sugerindo a possibilidade de resultar em efeitos colaterais ao paciente a curto, médio ou longo prazo – sendo necessária a continuidade das pesquisas sobre a aplicação deste fitoterápico³⁸. O fitoterápico à base de aroeira até o momento não é reconhecido pelas autoridades competentes como medicamento indicado para o tratamento de queimaduras, sendo recomendado apenas para tratamento ginecológico²¹.

CONCLUSÃO

A associação do medicamento fitoterápico à base de *Aloe vera* à sulfadiazina de prata no tratamento de queimaduras é promissora para melhores resultados no tempo e qualidade do processo de cicatrização.

REFERÊNCIAS

- Rossi LA, Camargo C, Santos CMNM, Barruffin RCP, Carvalho EC. A dor da queimadura: terrível para quem sente, estressante para quem cuida. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2000;8(3):18-26.
- Rossi LA, Ferreira E, Costa EC, Bergamasco EC, Camargo C. Prevenção de queimaduras: percepção de pacientes e de seus familiares. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2003;11(1):36-42.
- Vale ECS. Primeiro atendimento em queimaduras: a abordagem do dermatologista. *An Bras Dermatol*. 2005;80(1):9-19.
- Carlucci VDS, Rossi LA, Ficher AMFT, Ferreira E, Carvalho EC. A experiência da queimadura na perspectiva do paciente. *Rev Esc Enferm USP*. 2007;41(1):21-8.
- Montes SF, Barbosa MH, Souza Neto AL. Aspectos clínicos e epidemiológicos de pacientes queimados internados em um Hospital de Ensino. *Rev Esc Enferm USP*. 2011;45(2):369-73.
- Ferreira E, Lucas R, Rossi LA, Andrade D. Curativo do paciente queimado: uma revisão de literatura. *Rev Esc Enferm USP*. 2003;37(1):44-51.
- American Burn Association. 2011 National Burn Repository – Report of data from 2001-2010 [Acesso 31 maio 2013]. Disponível em: <http://www.ameriburn.org/2011NBRAnnualReport.pdf>
- Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Projeto Brasil sem Chamas. [Acesso 28 fev. 2013]. Disponível em: <http://www.cipanel.com.br/alesp.pdf>
- Gawryszewski VP, Bernal RTI, Silva NN, Morais Neto OL, Silva MMA, Mascarenhas MDM, et al. Atendimentos decorrentes de queimaduras em serviços públicos de emergência no Brasil, 2009. *Cad Saude Publica*. 2012;28(4):629-40.
- Vendrusculo TM, Baileiro CRB, Junior JAF, Rossi LA. Queimaduras em ambiente doméstico: características e circunstâncias do acidente. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2010;18(3):444-51.
- Melione LP, Mello Jorge MHP. Gastos do Sistema Único de Saúde com internações por causas externas em São José dos Campos, São Paulo, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2008;24(8):1814-24.
- Lurk LK, Oliveira AF, Gragnani A, Ferreira LM. Evidências no tratamento de queimaduras. *Rev Bras Queimaduras*. 2010;9(3):95-9.
- Peruzzo AB, Negelskii C, Antunes MC, Coelho RP, Tramontini SJ. Protocolo de cuidados a pacientes com lesões de pele. Momento & Perspectiva em Saúde, Porto Alegre, 2005;18(2). [periódico na Internet] 2005 [Acesso 05 set 2008]. Disponível em: <http://www2.ghc.com.br/GepNet/lesoesdepele.pdf>
- Kamamoto F, Herson MR, Ferreira MC. Tratamento de cicatrizes hipocrômicas pós-queimadura com transplante de melanócitos cultivados in vitro. *Rev Bras Cir Plást*. 2009;24(1):82-90.
- Nery ALV, Porter KE, Freire RF, Baptista NS, Esberard F, Souza THS, et al. Nova abordagem no tratamento de lesões complexas: uso de matriz de regeneração dérmica. *Rev Bras Queimaduras*. 2011;10(2):66-70.
- Dornelas MT, Ferreira APR, Cazarim DB. Tratamento das queimaduras em áreas especiais. *HU Rev*. 2009;35(2):119-26.
- Barretto MGP, Costa MGNF, Serra MCVF, Afione JB, Praxedes HEP, Pagani E. Estudo comparativo entre tratamento convencional e tratamento com heparina tópica para a analgesia de queimaduras. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(1):51-5.
- Bolgiani AN, Serra MCVF. Atualização no tratamento local das queimaduras. *Rev Bras Queimaduras*. 2010;9(2):38-44.
- Atiyeh BS, Hayek SN, Gunn SW. New technologies for burn wound closure and healing--review of the literature. *Burns*. 2005;31(8):944-56.
- Costa VP, Mayworm MA. Plantas medicinais utilizadas pela comunidade do bairro dos Tenentes - município de Extrema, MG, Brasil. *Rev Bras Plantas Med*. 2011;13(3):282-92.
- Brasil. Ministério da Saúde, Portal da Saúde – SUS. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) [Acesso 18 set. 2012]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/anexos_rename_2012_pt_533_11_06_2012.pdf
- Brasil. Ministério da Saúde, Portal da Saúde – SUS. Assistência Farmacêutica. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais quase dobra [Acesso 18 set. 2012]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/4603/162/relacao-nacional-de-medicamentos-quase-dobra.html>.
- Junqueira LC, Carneiro J. Pele e Anexos. *Histologia Básica*. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p.359-70.
- Santos JB, Porto SG, Suzuki LM, Sostizzo LZ, Antoniazzi JL. Avaliação e tratamento de feridas: orientações aos profissionais de saúde. Manual do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS [Acesso 04 Dez. 2012]. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/34755/000790228.pdf?sequence=1>
- Mandelbaum SH, Di Santis EP, Mandelbaum MHS. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I. *An Bras Dermatol*. 2003;78(4):393-410.
- Campos AC, Borges-Branco A, Groth AK. Cicatrização de feridas. *Arq Bras Cir Dig*. 2007;20(1):51-8.
- Radaelli VA. Nova Conformação Setorial da Indústria Farmacêutica Mundial: redesenho nas pesquisas e ingresso de novos atores. *Rev Bras Inov*. 2008;7(2):445-82.
- Brasil. Ministério da Saúde, Portal da Saúde – SUS. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) [Acesso 18 set. 2012]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rename2006.pdf>
- Bayer SA. História no Mundo. [Acesso 17 nov. 2012]. Disponível em: http://www.bayer.com.br/scripts/pages/pt/grupo_bayer/bayer_no_mundo/historia_no_mundo/index.php
- Petri WA Jr. Sulfonamidas, sulfametoxazol-trimetoprima, quinolonas e agentes para as infecções do trato urinário. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2010. p.999-1003.
- Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE). Formulário Terapêutico Nacional 2008 [Acesso 21 set. 2012]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/multimedia/paginacartilha/docs/FTN.pdf>

32. Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos Fitoterápicos. [Acesso 13 set. 2012]. [Brasília]; 2004. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/definicao.htm>
33. Segundo AS, Bosco AF, Maia D, Ribeiro RV, Aguiar EBH, Rocatto GEGD, et al. Influência do *aloe vera* e própolis na contração de feridas em dorso de ratos. *Rev Periodontia*. 2007;17(1):23-8.
34. Surjushe A, Vasani R, Saple DG. *Aloe vera*: a short review. *Indian J Dermatol*. 2008;53(4):163-6.
35. Ferraro GM. Revisión de la *aloe vera* (Barbados Miller) en la dermatología actual. *Rev Argent Dermatol*. 2009;90(4):218-23.
36. Martins JM. Uso da babosa (*Aloe vera*) na reparação de feridas abertas provocadas cirurgicamente em cães [Monografia]. Patos: Universidade Federal de Campina Grande; 2010.
37. Freitas PA, Barbosa RC, Gonzaga HG, Cardoso MJB, Fook MVL. Estudo físico-químico e térmico de blendas quitosana-*aloe vera*. 7º Congresso Latino Americano de Órgãos Artificiais e Biomateriais; 2012 ago 22-25; Natal, RN, Brasil. Disponível em: colaob.com.br/anais
38. Kummer CL, Coelho TCRB. Anti-inflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. *Rev Bras Anestesiol*. 2002;52(4):498-512.
39. Choi SW, Son BW, Son YS, Park YI, Lee SK, Chung MH. The wound-healing effect of a glycoprotein fraction isolated from *aloe vera*. *Br J Dermatol*. 2001;145(4):535-45.
40. Balbino CA, Pereira LM, Curi R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Rev Bras Ciênc Farm*. 2005;41(1):27-51.
41. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, Beckstead JH, Villa RL, Scheuenstuhl H, et al. Comparison of fetal, newborn, and adult wound healing by histologic, enzyme-histochemical, and hydroxyproline determinations. *J Pediatr Surg*. 1985;20(4):315-9.
42. Nóbrega RB, Sakata RK. Efeito do magnésio para dor intra e pós-operatória. *Rev Bras Med*. 2010;67(10):26-9.
43. Ribeiro RIM, Kuribayashi JS, Borges Júnior PC, Beletti ME, Espindola FS, Cassali GD, et al. Inibição de metaloproteinases por extratos aquosos de *Aloe vera*, *Annona muricata* e chá preto. *Biosci J*. 2010;26(1):121-7.
44. Tandara AA, Mustoe TA. MMP- and TIMP-secretion by human cutaneous keratinocytes and fibroblasts--impact of coculture and hydration. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(1):108-16.
45. Khorasani G, Hosseinimehr SJ, Azadbakht M, Zamani A, Mahdavi MR. *Aloe* versus silver sulfadiazine creams for second-degree burns: a randomized controlled study. *Surg Today*. 2009;39(7):587-91.
46. Alves H, Machado MT, Noronha AMNW. Análise qualitativa do processo de reparo em cicatriz cirúrgica de ratos tratados com extrato de *musa sapientum*, *aloe vera*, colagenase e placebo. *Rev Ciênc Saúde*. 2011;1(2).
47. Tarameshloo M, Norouzian M, Zarein-Dolab S, Dadpay M, Gazor R. A comparative study of the effects of topical application of *Aloe vera*, thyroid hormone and silver sulfadiazine on skin wounds in Wistar rats. *Lab Anim Res*. 2012;28(1):17-21.
48. Coutinho IHLS, Torres OJM, Matias JEF, Coelho JCU, Stahlke Junior HJ, Agulham MA, Bachle E, et al. Efeito do extrato hidroalcoólico de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) na cicatrização de anastomoses colônicas. Estudo experimental em ratos. *Acta Cir Bras*. 2006;21(Suppl 3):49-54.
49. Branco Neto MLC, Ribas Filho JM, Malafaia O, Oliveira Filho MA, Czeckzo NG, Aoki S, et al. Avaliação do extrato hidroalcoólico de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) no processo de cicatrização de feridas em pele de ratos. *Acta Cir Bras*. 2006;21(Suppl 2):17-22.
50. Ribas MO, Sousa MH, Sartoretto J, Lanzoni TA, Noronha L, Acra LA. Efeito da *Schinus terebinthifolius* Raddi sobre o processo de reparo tecidual das lesões ulceradas induzidas na mucosa bucal do rato. *Rev Odonto Ciênc*. 2006;21(53):245-52.
51. Guerra MJM, Barreiro ML, Rodríguez ZM, Rubalcaba Y. Actividad antimicrobiana de un extracto fluido al 80% de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Copal). *Rev Cubana Plant Med*. 2000;5(1):23-5.
52. Jorge LIF, Markmann BE. O exame químico e microscópico de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira). *Rev Ciênc Farm*. 1996;17:139-45.
53. Filbin MT. How inflammation promotes regeneration. *Nat Neurosci*. 2006;9(6):715-7.
54. Martorelli SB, Pinheiro ALB, Souza IA, Higinio JS, Bravo F. Efeito anti-inflamatório e cicatrizante do extrato hidroalcoólico de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira) a 30% em orabase – estudo "in vivo". *Int J Dent*. 2011;10(2):80-90.
55. Lucena PLH, Ribas Filho JM, Mazzo M, Czeckzo NG, Dietz UA, Correia Neto MA, et al. Avaliação da ação da Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) na cicatrização de feridas cirúrgicas em bexiga de ratos. *Acta Cir Bras*. 2006;21(Suppl 2):46-51.
56. Nunes Júnior JAT, Ribas Filho JM, Malafaia O, Czeckzo NG, Inácio CM, Negrão AW, et al. Avaliação do efeito do extrato hidroalcoólico de *Schinus terebinthifolius* raddi (aroeira) no processo de cicatrização da linha alba de ratos. *Acta Cir Bras*. 2006;21(Suppl 3):8-15.
57. Santos OJ, Ribas Filho JM, Czeckzo NG, Branco Neto MLC, Naufel Júnior C, Ferreira LM, et al. Avaliação do extrato de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) no processo de cicatrização de gastrorrafias em ratos. *Acta Cir Bras*. 2006;21(Suppl 2):39-45.

Trabalho realizado na Faculdade Integrada Metropolitana de Campinas (METROCAMP), Campinas, SP, Brasil.